

スーパー抗原刺激を受けたヒト単球のNF- κ Bを介したアポトーシス調節機構

著者	篠原 文明
号	28
学位授与番号	252
URL	http://hdl.handle.net/10097/36398

氏 名 (本籍) : ^{しの}篠 ^{はら}原 ^{ふみ}文 ^{あき}明

学 位 の 種 類 : 博 士 (歯 学) 学 位 記 番 号 : 歯 博 第 2 5 2 号

学位授与年月日 : 平成 15 年 3 月 24 日 学位授与の要件 : 学位規則第 4 条第 1 項該当

研 究 科 ・ 専 攻 : 東北大学大学院歯学研究科(博士課程) 歯学臨床系専攻

学 位 論 文 題 目 : スーパー抗原刺激を受けたヒト単球の NF- κ B を介したアポトーシス調節機構

論 文 審 査 委 員 : (主査) 教授 越 後 成 志

教授 高 田 春比古 教授 篠 田 壽

論 文 内 容 要 旨

スーパー抗原 (SAg) に対する生体の免疫応答のモデルとして末梢血より分離培養したヒト単球を使用し、代表的な SAg として知られる staphylococcal enterotoxin B (SEB) が誘導するアポトーシス機構について検討した。すなわち、(1)単球は無刺激でも比較的高率のアポトーシスが観察されるが、SEB 処理によりさらにアポトーシスが増加した。(2)SEB 刺激により PBMC の培養上清中に可溶性 Fas ligand (sFasL) が検出されたが、IFN- γ 刺激では検出されなかった。(3)SEB 刺激後単球の caspase-3 と caspase-8 が活性化され、カスパーゼ阻害剤である z-VAD-FMK 前処理を行うことによりアポトーシスは抑制された。(4)単球の NF- κ B 活性化は、SEB 刺激により増強され、PDTC 前処理によってその活性が阻害された。(5)PDTC 処理により、IFN- γ 処理した単球では著しくアポトーシスが増強された。以上の結果より、SEB 刺激は単球に、NF- κ B 活性化を介したアポトーシス抵抗作用と、sFasL 産生などによるアポトーシス促進作用を引き起こすことが分かった。以上より、スーパー抗原が Fas-FasL を介したアポトーシス誘導に深く関与していることから、新しい抗腫瘍免疫療法として応用できることが期待できる。

審 査 結 果 要 旨

本論文は、スーパー抗原 (SAg) に対する生体の免疫応答のモデルとして末梢血より分離培養したヒト単球を使用し、代表的な SAg として知られる staphylococcal enterotoxin B (SEB) が誘導するアポトーシス誘導機構について詳細に解析することにより、SAg が口腔内の腫瘍の形成を抑制、すなわち腫瘍細胞にアポトーシスを誘導し、抗腫瘍効果を得る可能性について検討することを目的としたものである。

SAg は、T 細胞レセプター (TCR) の特定の V β 領域と、単球などの抗原提示細胞に発現する主要組織適合性複合体 (MHC) のクラス II 分子に架橋し、T 細胞に過剰な活性化シグナルを伝達し、その結果 T 細胞の過剰な増殖や過剰なサイトカイン産生を導き、このことが細菌の病原性と密接な関係を有している。口腔内には、黄色ブドウ球菌や A 群溶血性レンサ球菌など、SAg を産生する細菌が検出され、口腔内ばかりでなく全身的に為害作用を及ぼしている可能性が考えられている。このような為害作用において単球やマクロファージなど抗原提示細胞のアポトーシスを伴うことについてはあまり報告がなされていないが、この作用が宿主の免疫システムの抑制に深くかかわっていることが予想される。研究方法は、インフォームドコンセントが得られた健常人ボランティアより得られたヒト単球を、代表的な SAg である SEB にて刺激し、SEB 誘導アポトーシスと NF- κ B の活性化について詳細に検討している。

本論文によると、(1)単球は無刺激でも比較的高率のアポトーシスが観察されるが、SEB 処理によりさらにアポトーシスが増加すること、(2)SEB 刺激により PBMC の培養上清中に可溶性 Fas ligand (sFasL) が検出されたが、IFN- γ 刺激では検出されなかったこと、(3)SEB 刺激後単球の caspase-3 と caspase-8 が活性化され、カスパーゼ阻害剤である z-VAD-FMK 前処理を行うことによりアポトーシスは抑制されたことが述べられている。また、(4)単球の NF- κ B 活性化は、SEB 刺激により増強され、PDTC 前処理によってその活性が阻害されること、(5)PDTC 処理により、IFN- γ 処理した単球では著しくアポトーシスが増強されたことについても検証している。

以上のように本論文は、SEB 刺激は単球に、NF- κ B 活性化を介したアポトーシス抵抗作用と、sFasL 産生などによるアポトーシス促進作用を引き起こすことを明らかにしており、SAg が Fas-FasL を介したアポトーシス誘導に深く関与していることから新しい抗腫瘍免疫療法として応用できることが期待され、SAg の抗腫瘍免疫に関して基礎的、臨床的に有用な情報をもたらしたものと思われる。よって本論文は博士 (歯学) の学位授与に値するものと認める。